

麻保沙星在中国对虾体内药代动力学及残留研究

张海珍^{1,2}, 李健², 王群², 刘淇², 周一兵¹

(1. 大连水产学院生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116023;
2. 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 农业部海洋渔业资源可持续利用重点开放实验室, 山东 青岛 266071)

摘要: 高效液相色谱法测定水温 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 条件下, $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量肌注和口服麻保沙星在中国对虾体内的药代动力学及残留规律。采用 3p97 药动学软件处理数据, 结果表明: 肌注给药的药时数据符合一级吸收二室开放模型, 主要药动学参数如下: 血淋巴、肌肉、肝胰腺内的 T_{\max} 和 C_{\max} 分别为 0.147 h、0.039 h、0.103 h 和 3.688 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、2.731 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、4.524 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC 分别为 8.474 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、2.396 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、18.310 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $t_{(1/2)\alpha}$ 为 0.893 h、0.103 h、1.257 h; $t_{(1/2)\beta}$ 为 9.866 h、2.648 h、4.947 h, CL 为 0.118 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、1.043 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、0.137 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。连续口服给药三种组织中消除半衰期分别为 8.74 h、5.14 h、5.72 h。根据本试验结果及多剂量给药原则, 麻保沙星的合理给药方案为: 口服 $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量, 每日 1 次给药。

关键词: 中国对虾; 麻保沙星; 药动学; 残留

中图分类号: S859.79

文献标识码: A

文章编号: 1008-0864(2008)02-0088-06

Studies on Pharmacokinetics and Residues of Marbofloxacin in *Penaeus chinensis*

ZHANG Hai-zhen^{1,2}, LI Jian², WANG Qun², LIU Qi², ZHOU Yi-bing¹

(1. College of Life Sciences and Biotechnology, Dalian Fisheries University, Liaoning Dalian 116023;

2. Key Open Laboratory of Ministry of Agriculture for Sustainable Utilization of Marine Fishery Resources, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Shandong Qingdao 266071, China)

Abstract: This paper reports pharmacokinetics and residues of marbofloxacin in *Fenneropenaeus chinensis* at $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Hemolymph, muscle and hepatopancreas were sampled after intramuscular administration and repeat oral administration at a dose of $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ body weight. The concentration of medicament in tissues was determined by HPLC. The data were analyzed with the pharmacokinetics computer program 3p97. The concentration-time course of marbofloxacin in the tissues could be described by a two-compartment open model. The main pharmacokinetics parameters in hemolymph, muscle and hepatopancreas were as follows: T_{\max} 0.147 h, 0.039 h, 0.103 h; C_{\max} 3.688 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 2.731 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 4.524 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC 8.474 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 2.396 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 18.310 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; $t_{(1/2)\alpha}$ 0.893 h, 0.103 h, 1.257 h; $t_{(1/2)\beta}$ 9.866 h, 2.648 h, 4.947 h, CL 0.118 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1.043 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 0.137 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. After repeat oral administration, $t_{(1/2)\beta}$ were 8.74 h, 5.14 h, 5.72 h. Base on the data above, we suggested *Fenneropenaeus chinensis* could take marbofloxacin once per day by oral administration ($2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Key words: *Fenneropenaeus chinensis*; marbofloxacin; pharmacokinetics; residues

随着药物的长期使用, 鱼类对某些药物已经出现了抗药性, 因此研究使用抗菌效果好、无抗药性的新型渔药对水产养殖具有重要的意义。麻保沙星 (marbofloxacin) 是继恩诺沙星 (enrofloxacin)、达氟沙星 (danofloxacin)、沙拉沙星 (sara-

floxacin)、二氟沙星 (difloxacin) 后的又一个兽医专用的氟喹诺酮类药物^[1], 其化学名为 9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪)-7-氧-7H-吡啶 [3,2,1-ij][4-1-2]-苯并噁二嗪-6-羧酸, 由瑞士罗氏公司研制, 并于 1995 年首次在英国上市。其化

收稿日期: 2008-02-28; 修回日期: 2008-03-05

基金项目: 国家科技支撑计划 (2006BAD01A13), 公益性农业行业科研专项 (nyhyzx07-042) 和科研院所社会公益研究专项 (2004DIB4J165) 资助。

作者简介: 张海珍, 硕士研究生, 主要从事水产药理学研究。E-mail: ocaenzhz@163.com。通讯作者: 李健, 研究员, 主要从事海水健康养殖和水产药理学研究。Tel: 0532-85830183; E-mail: lijian@ysfri.ac.cn

学结构与氧氟沙星相似,对 G^+ 菌、 G^- 菌、厌氧菌及支原体都有很强的抗菌作用。国外关于麻保沙星的研究较深入,已报道了其在多种动物(犬、羊、马、牛、鸡等)^[2-7]体内的药动学及药效学特点;国内仅见其在猪、鸡^[8,9]体内的药动学及药效学研究。结果都表明该药具有组织渗透力强,消除半衰期长,生物利用度高,与其他抗菌药无交叉耐药性等特点^[10],目前已获准用于犬、猫、猪和牛等多种动物的疾病防治,但还未见其在水产动物体内代谢情况的有关报道。本试验研究了其在中国对虾体内的代谢动力学及残留规律,丰富了渔药研究内容,为麻保沙星在水产动物疾病防治方面的应用提供参考数据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物 健康中国对虾(*Penaeus chinensis*),体重 $12\text{ g} \pm 2\text{ g}$,饲养于中国水产科学研究院黄海水产研究所胶南卓越试验基地对虾养殖池内。试验前两周开始,试验用虾不接触任何药物,充气,水温为 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

1.1.2 药品与试剂 麻保沙星原料药含量 98.5%,杭州久恒生物化学科技有限公司生产,批号 2060725;麻保沙星标准品纯度 $\geq 99.5\%$,中国兽药监察所生产;三氯甲烷、甲酸、三乙胺、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾均为分析纯;乙腈、甲醇为色谱纯。

1.1.3 仪器 Agilent1100 型高效液相色谱仪;Agilent1100 型紫外吸收检测器;数据处理系统为 WindowsNT4.0 惠普工作站;氮吹仪为青岛生化仪器厂生产。

1.2 试验方法

1.2.1 试验设计 将试验用中国对虾随机分成 2 组,按 $2.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给药,第一组一次性肌肉注射麻保沙星水溶液,给药部位为背部第 2 体节、第 3 体节间。于给药后 0.083 h、0.167 h、0.25 h、0.5 h、0.75 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、9 h、12 h、16 h、24 h、36 h 分别采集肌肉、肝胰腺、血淋巴样品。第二组连续 5d 投喂自制麻保沙星药饵,日投饲量为虾体重的 3%~4%,根据摄食情况及时调整投饲量,于最后一次给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、9 h、12 h、16 h、24

h、36 h、48 h、72 h、96 h、120 h、144 h、168 h 分别采集肌肉、肝胰腺、血淋巴样品,另设空白对照组。每一时间点采 8 尾虾,全部样品于 -80°C 冰箱保存。

1.2.2 血淋巴取样方法 先将取样虾用纱布擦干头胸甲,然后将 1 mL 注射器缓慢插入围心窦,抽取血淋巴,再转移到离心管中,在震荡器上震荡 1 min,于 5 000 rpm 转速下离心 5 min,取出上层液贮存于 -80°C 低温冰箱中保存。注射器和离心管使用前用 1% 肝素钠溶液均匀地涂布在壁上,吹干备用。

1.2.3 样品的前处理和色谱条件 准确称取 0.5 g 组织(肌肉,肝胰腺)或吸取 0.5 mL 血淋巴,加入 pH7.4 的磷酸盐缓冲液,涡旋混匀,再加入 3 mL 三氯甲烷,16 000 rpm,匀浆 10 s,再用 2 mL 三氯甲烷清洗刀头,合并两次提取液,振荡 1 min,5 000 rpm 离心 10 min,吸取有机层,剩余残渣加入 5 mL 三氯甲烷二次提取,振荡 1 min,5 000 rpm 离心 10 min。取有机层与第一次提取液合并,在 40°C 恒温水浴下氮气吹干,残渣用 0.5 mL 流动相溶解,加入正己烷去脂肪,下层液过 $0.22\ \mu\text{m}$ 的微孔滤膜,过滤后的液体可进行高效液相色谱测定。

色谱条件:色谱柱,Agilent TC-18 柱, ($4.6 \times 250\text{ mm}$, 填料粒度 $5\ \mu\text{m}$);流动相:乙腈-2% 甲酸-1% 三乙胺-水(18:38:38:6, V/V/V/V) 混合物;紫外检测器,波长 295 nm;柱温 30°C ;流速 $1.0\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 $20\ \mu\text{L}$ 。

1.2.4 数据处理 药代动力学模型拟合采用 3p97 软件处理数据;采用 Marquardt 法对一、二、三房室分别以权重 1、1/C、1/C² 3 种情况进行拟合,根据 WSS 和 AIC 值来判断最适合的药代动力学模型。

2 结果与分析

2.1 线性范围与最低检测限

准确称取 0.01 g 麻保沙星标准品溶于 100 mL 流动相中,配成 $100\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的母液,临用前再依次稀释成 5、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.02、0.01 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准溶液,进行 HPLC 测定,以峰面积为横坐标,浓度为纵坐标建立标准曲线。结果表明麻保沙星在 $0.01 \sim 5\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好,相关系数 $R^2 = 0.9998$ 麻保沙

星标样色谱图见图 1。以引起二倍基线噪音的药量为最低检测限,本法最低检测限为 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

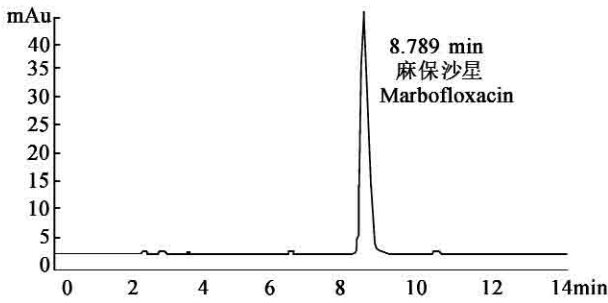


图 1 麻保沙星标样高效液相色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of marbofloxacin.

2.2 回收率与精密度

空白组织按 3 个浓度梯度 (0.1 、 1 、 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 加入标准液,然后按样品处理方法处理;将另一组未加入标准液的空白组织亦经相同处理,然后再加入标准液。

按照以下公式进行计算:

$$\text{回收率}(\%) = \frac{\text{处理前加入标准液样品的测定值}}{\text{处理后加入标准液样品的测定值}} \times 100\%$$

将上述样品于 1 d 内分别重复进样 5 次和分 5 d 测定,计算各浓度水平响应值峰面积的变异系数,以此衡量定量方法的精密度。结果表明麻保沙星在各组织中的回收率在 $72.31\% \sim 93.85\%$ 之间(表 1),日内精密度的 $2.42\% \pm 1.21\%$,日间精密度的 $3.46\% \pm 1.57\%$ 。

表 1 麻保沙星在 3 种组织中的回收率

Table 1 Recovery of marbofloxacin in three tissues.

浓度 Concentration ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 Recovery rate (%)		
	血淋巴 Hemolymph	肌肉 Muscle	肝胰腺 Hepatopancreas
0.05	93.85 ± 2.10	85.34 ± 2.85	87.85 ± 3.01
0.1	85.00 ± 2.89	77.29 ± 3.51	75.38 ± 3.31
1	89.82 ± 3.45	72.31 ± 3.78	74.65 ± 3.56

2.3 麻保沙星在中国对虾体内的消除情况

一次性肌肉注射和连续口服麻保沙星后,药物随时间变化趋势如图 2 和图 3。肌注后 0.083 h 肌肉和肝胰腺中药物浓度接近峰值,血淋巴中药物浓度在 0.25 h 达峰值,随后下降。连续口服 5 d 后药物在各组织中浓度逐渐下降,以肌肉中消除最快,48 h 已检测不到。

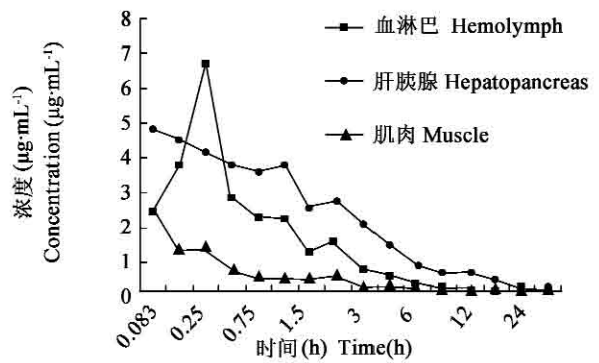


图 2 肌注麻保沙星药随时间变化曲线

Fig. 2 The concentration-time curve of marbofloxacin of intramuscular administration group.

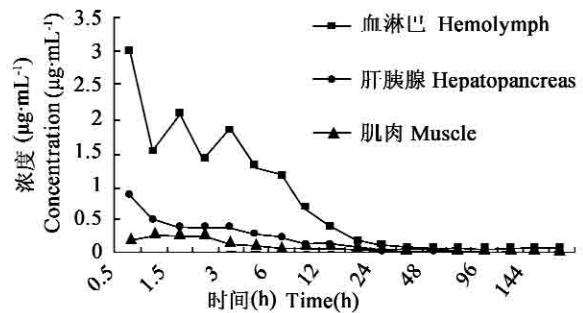


图 3 口服麻保沙星药随时间变化曲线

Fig. 3 The concentration-time curve of marbofloxacin of oral administration group.

2.4 麻保沙星在中国对虾体内药代动力学参数

麻保沙星以 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量一次性肌肉注射后药时数据用 3p97 软件处理,采用 Marquardt 法对一、二、三房室分别以权重 1 、 $1/C$ 、 $1/C^2$ 3 种情况进行拟合,根据 WSS 和 AIC 值来判断最适合的药代动力学模型。结果表明肌注给药的药时数据符合一级吸收二室开放模型,血淋巴中的药物经时过程符合一级吸收二项指数方程,组织中的药物经时过程符合一级吸收三项指数方程,分别为:

$$C_{\text{血淋巴}} = 3.992e^{-0.770t} + 0.246e^{-0.070t}$$

$$C_{\text{肌肉}} = 3.219e^{-6.701t} + 0.516e^{-0.262t} - 3.735e^{-68.460t}$$

$$C_{\text{肝胰腺}} = 2.905e^{-0.552t} + 1.842e^{-0.140t} - 4.747e^{-47.407t}$$

主要药动学参数如表 2。

2.5 连续口服麻保沙星在中国对虾体内消除曲线方程及参数

将麻保沙星在中国对虾体内的药随时间变化曲线经计算机 Excel 程序拟合,求出消除速率常数(β)和消除曲线方程;采用公式 $t_{1/2} = 0.693/\beta$ 计算消除半衰期($t_{1/2\beta}$)见表 3。

表 2 肌注麻保沙星在中国对虾体内的药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of marbofloxacin in *Fenneropenaeus chinensis* following intramuscular administration

参数 Parameters	单位 Unit	肌注 (2.5 mg · kg ⁻¹) Intramuscular administration		
		血淋巴 Hemolymph	肌肉 Muscle	肝胰腺 Hepatopancreas
A	μg · mL ⁻¹	3.992	3.219	2.905
α	h ⁻¹	0.770	6.701	0.552
B	μg · mL ⁻¹	0.246	0.516	1.842
β	h ⁻¹	0.070	0.262	0.140
K _a	h ⁻¹	24.425	68.460	47.407
t _{(1/2)α}	h	0.893	0.103	1.257
t _{(1/2)β}	h	9.866	2.648	4.947
t _{(1/2)K_a}	h	0.028	0.010	0.015
K ₂₁	h ⁻¹	0.112	1.230	0.301
K ₁₀	h ⁻¹	0.485	1.426	0.257
K ₁₂	h ⁻¹	0.249	4.306	0.134
AUC	μg · mL ⁻¹ · h ⁻¹	8.474	2.396	18.310
CL(s)	L · h ⁻¹ · kg ⁻¹	0.118	1.043	0.137
T _{peak}	h	0.147	0.039	0.103
C _{max}	μg · mL ⁻¹	3.688	2.731	4.524

注:A 为分布相的零时截距; α 为分布速率常数; B 为消除相的零时截距; β 为消除速率常数; K_a 为药物吸收速率常数; t_{(1/2)α} 为分布相半衰期; t_{(1/2)β} 为消除相半衰期; t_{(1/2)K_a} 为吸收相半衰期; K₂₁ 为药物自周边室到中央室的一级运转速率常数; K₁₀ 由中央室消除的一级消除速率常数; K₁₂ 为药物自中央室到周边室的一级运转速率常数; AUC 为血药浓度-时间曲线下面积; CLs 为清除率; T_{peak} 为达峰时间; C_{max} 为峰浓度。

Note: A is zero-time blood drug concentration intercept of distribution phase; α is slopes of distribution phase; B is zero-time blood drug concentration intercept of elimination phase; β is slopes of elimination phase; K_a is absorption velocity constant; t_{(1/2)α} distribution half-life; t_{(1/2)β} is elimination half-life; t_{(1/2)K_a} is absorption half-life; K₂₁ is first-order rate constant for drug distribution from peripheral compartment to central compartment; K₁₀ is first-order rate constant for drug elimination from central compartment; K₁₂ is first-order rate constant for drug distribution from central compartment to peripheral compartment; AUC is area under concentration time curve; CLs is body clearance of the drug; T_{peak} is peak time; C_{max} is peak concentration.

表 3 连续口服麻保沙星在中国对虾各组织中消除曲线方程及参数

Table 3 Equation of elimination curve of marbofloxacin in tissues of *Fenneropenaeus chinensis*.

消除曲线方程 Equation of elimination	消除半衰期 T _{1/2β} (h) Elimination half-life time T _{1/2β} (h)	相关系数 R ² Correlation coefficient
C _{血淋巴} = 0.3976e ^{-0.0793t}	8.74	0.832
C _{肌肉} = 0.2342e ^{-0.1349t}	5.14	0.926
C _{肝胰腺} = 2.0738e ^{-0.1212t}	5.72	0.952

3 讨论

3.1 麻保沙星在中国对虾体内的代谢动力学特征

健康中国对虾一次性肌注麻保沙星 (2.5

mg · kg⁻¹) 后, 血淋巴中吸收半衰期为 0.028 h, 达峰时间为 0.14 h, 显著快于鸡 (0.54 h, 1.57 h)^[8] 与猪 (0.27 h, 0.91 h)^[9]; 分布半衰期为 0.893 h, 同样显著快于鸡 (2.33 h)^[8] 与猪 (2.87 h)^[9]; 消除半衰期为 9.866 h, 长于鸡 (6.27 h)^[8] 与犊牛 (4.33 h)^[10], 短于猪 (17.38 h)^[9], 以上参数说明, 和其他动物相比, 麻保沙星在中国对虾体内吸收、分布较快, 消除缓慢, 有效血药浓度维持时间较长, 这可能与它特殊的水生环境和开放式循环系统有关。与其他药物在甲壳类体内代谢情况相比, 麻保沙星的吸收半衰期快于氟苯尼考 (0.084 h)^[11], 与恩诺沙星 (0.03 h)^[12] 相近; 分布半衰期 t_{(1/2)α} 长于氟苯考 (0.277 h)^[11], 恩诺沙星 (0.09)^[12], 诺氟沙星 (0.063 5 h)^[13], 磺胺甲基异噁唑 (0.41 h)^[14]; 消除半衰期长于氟苯考

(9.070 h)^[11], 恩诺沙星 (7.03 h)^[12], 诺氟沙星 (0.612 h)^[13], 短于磺胺甲基异噁唑 (10.87 h)^[14]。可见麻保沙星具有吸收迅速、分布广泛、消除缓慢等特点, 表现出作为水产抗菌药物的潜在优越性。

3.2 三种组织中麻保沙星代谢和残留情况比较

麻保沙星在各组织中的分布变化均与血流量有关, 但是仅通过血药浓度并不能全面客观的反映药物在各组织中的分布和动态变化规律, 所以结合不同器官的药时数据, 能够更全面的描绘药物在靶器官中的动态变化规律。

本试验测得麻保沙星在中国对虾血淋巴、肌肉和肝胰腺中的代谢动力学符合一级吸收二室开放模型。从试验结果可见, 三种组织中达峰时间分别为 0.147 h、0.039 h、0.103 h, 说明麻保沙星在肌肉中吸收较快, 血淋巴和肝胰腺中相对较慢。比较药随时间变化曲线下面积 AUC 分别为 $8.474 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $2.396 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、 $18.310 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 峰浓度 C_{max} 分别为 $3.688 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $2.731 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $4.524 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。可见在相同给药剂量下, 肝胰腺中的药物浓度要高于肌肉和血淋巴, 说明进入肝胰腺中的药量最多。李兰生等^[15]认为, 药物吸收后大部分积蓄在肝胰腺, 而后缓慢释放到血淋巴并分布到肌肉组织等部位, 所以肝胰腺中药物含量较高。方星星等^[16]研究中国明对虾肌注恩诺沙星后, 也得出了类似的结果。三种组织中消除半衰期分别为 9.866 h、2.648 h、4.947 h, 可见肌肉中药物消除最快, 血淋巴中相对缓慢。Barro 等^[17]报道 triclopyr 在克氏原螯虾体内代谢时也发现血淋巴中残留时间最长。中国对虾连续口服麻保沙星药饵后, 药物在血淋巴, 肌肉、肝胰腺中的消除半衰期分别为 8.74 h、5.14 h、5.72 h, 消除规律与肌注给药相似。

3.3 麻保沙星给药方案的探讨

制定给药方案就是确定给药剂量和给药间隔时间, 麻保沙星在中国对虾体内的消除半衰期为 9.866 h, 属慢效消除类, 给药间隔应以 1 d 为宜。给药剂量的确定与药代动力学参数和最小抑菌浓度 (MIC) 有关, 本试验过程中测得麻保沙星对海水常见致病菌鳃弧菌、副溶血弧菌、溶藻弧菌、河流弧菌的 MIC 在 $0.05 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间, 给药

剂量的确定可根据高清芳等^[18]提出的公式:

$$D = C * Vd * K * \tau / F$$

D : 每日给药剂量; C : 期望达到稳态血药浓度; Vd 表观分布容积; K : 一级消除速率常数; τ : 给药间隔; F : 生物利用度, 对虾肌注 F 为 1。

根据上述公式可得, 给药间隔为 1d 时, 以 $0.14 \sim 1.13 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量肌注给药则分别可达 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的稳态血药浓度。实际生产中麻保沙星多以口服给药, 口服的生物利用度略低于肌注, 所以建议麻保沙星在治疗中国对虾疾病时的给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日一次。

参 考 文 献

- [1] 邱银生, 吴 伟. 动物专用氟喹诺酮类药物研究进展简介 [J]. 中国兽药杂志, 1998, 32(3): 46-48.
- [2] Boothe H W, Jones S A, Wilkie W S, et al. Evaluation of the concentration of marbofloxacin in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid after administration in dogs [J]. American Journal of Veterinary Research, 2005, 66(10): 1770-1774.
- [3] Sidhu P K, Landoni M F, Lees P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats [J]. Research in Veterinary Science, 2006, 80(1): 79-90.
- [4] Goudah A, Abd El-Aty A M, Regmi N L, et al. Single-dose pharmacokinetics of marbofloxacin in Egyptian buffalo (*Bubalus bubalis* L.) steers [J]. Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 2007, 120(5-6): 215-220.
- [5] Schneider M, Valle M, Woehle F. Pharmacokinetics of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations and pharmacodynamics against mastitis isolated strains [J]. Journal of Dairy Science, 2004, 87(1): 202-211.
- [6] Peyrou M, Doucet M Y, Vrins A. Population pharmacokinetics of marbofloxacin in horses: preliminary analysis [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 27(5): 283-288.
- [7] Martinez M R, Diaz M J, Fernanolez-cruz M L, et al. Pharmacokinetics of marbofloxacin in broiler chickens after intravenous administration [J]. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1997, 20(6): 197-198.
- [8] 黄显会, 陈杖榴, 张淑婷, 等. 麻保沙星在鸡体内的生物利用度及药物动力学 [J]. 中国兽医学报, 2002, 22(3): 279-281.
- [9] 李云峰, 曾振灵, 陈杖榴, 等. 麻保沙星 (marbofloxacin) 在猪体内的药物动力学 [J]. 中国兽医学报, 2004, 24(2): 177-180.
- [10] 王志强, 陈杖榴. 动物专用氟喹诺酮为抗菌新药——麻保沙星 [J]. 中国兽医杂志, 2001, 22(4): 38-41.
- [11] 李静云, 王 群, 李 健, 等. 氟苯尼考在中国对虾组织内的代谢动力学及残留消除规律 [J]. 水产学报, 2004, 28(12):

- 63-68.
- [12] 方早早,王群,李健. 恩诺沙星及其代谢物环丙沙星在中国对虾体内的药代动力学[J]. 水产学报,2004,28(12):35-41.
- [13] 房文红,邵锦华,施兆鸿,等. 斑节对虾血淋巴中诺氟沙星含量测定及药代动力学[J]. 水生生物学报,2003,27(1):13-17.
- [14] 范克俭,王群,李健,等. 磺胺甲基异噁唑在中国明对虾体内的药代动力学研究[J]. 齐鲁渔业,2005,22(8):1-5.
- [15] 李兰生,王勇强. 对虾体内氟霉素含量测定方法的研究[J]. 青岛海洋大学学报,1995,25(3):401-406.
- [16] 方早早. 复方新诺明和恩诺沙星在两种水产动物体内的药物代谢动力学及残留研究[D]. 中国海洋大学,硕士学位论文,2003,45-53.
- [17] Barron M C, Hamnsen S C, Ball T. Pharmacokinetics and metabolism of triclopyr in the crayfish (*Procambar jusclarki*) [J]. Drug-metab-Disposition, 1991,19(1):163-167.
- [18] 高清芳,冯克玉,张晓及. 现代临床药理学[M]. 北京:人民军医出版社,1997,137-138.

中国植物病理学会 2008 年学术年会通知

经中国植物病理学会第八届常务理事会研究决定,“中国植物病理学会 2008 年学术年会”将于 2008 年 7 月 21~27 日在广东省广州市召开,本次会议由中国植物病理学会主办、广东省植物病理学会等承办。有关事宜通知如下。

一、会议内容:

1. 大会报告:植物病理学新问题、新进展。
2. 专题报告。

二、时间、地点及规模:

1. 会议时间:2008 年 7 月 21~27 日(21 日报到,22~23 日开会,24~27 日生态考察)。
2. 会议地点:广州市,华泰宾馆。
3. 会议规模:500 人左右。

三、会议费:

会务费每人 600 元,学生会员 400 元。
住宿费标准:标准间 200~220 元/天;差旅、食宿费及生态考察费自理。

四、论文出版:

1. 论文内容:近年来植物病理学各领域的研究成果、新技术、新方法、研究进展综述等论文(全文、简报和摘要均可)。
2. 为满足会议学术交流,经组委会研究决定,会前将正式编辑出版《中国植物病理学会 2008 年学术年会论文集》。版面费每版 100 元。论文征集截止日期为 2008 年 5 月 31 日。论文撰写请参照《植物病理学报》格式。
3. 论文请用 Word 处理。通过发送电子文

档投稿至 yunfengli@scau.edu.cn 和 zdjiang@scau.edu.cn。

4. 纸质论文请寄:广州市天河区华南农业大学植物病理学系(510642) 李云锋,姜子德。

五、生态考察路线(费用自理,由旅行社安排)

1. 广州地区。
2. 深圳、珠海经济特区。
3. 香港、澳门特别行政区。

六、联系方式

1. 中国植物病理学会:
联系人:邹菊华
地址:北京市圆明园西路 2 号,中国农业大学植保楼 406 室(100094)
电话:010-62731025
传真:010-62813785
E-mail: office@cspp.org.cn
zoujuhua@cau.edu.cn
2. 华南农业大学植物病理学系
联系人:
李云锋 电话:020-85281469
E-mail:yunfengli@scau.edu.cn
姜子德 电话:020-85280307
E-mail:zdjiang@scau.edu.cn

会议筹备情况、有关事项和具体安排等已在网站上公布,请上网点击查询 <http://www.cspp.org.cn>。